DER EINFLUSS DES KORONARDILATATORS METRIFUDIL AUF SAUERSTOFFAUFNAHME UND KOHLENDIOXIDABGABE DES MENSCHLICHEN HERZENS

Walter Kafka

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551905_0095

Aus dem DEUTSCHEN HERZZENTRUM MÜNCHEN
des Freistaates Bayern
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Direktor: Prof. Dr. med. W. Rudolph

DER EINFLUSS DES KORONARDILATATORS METRIFUDIL AUF SAUERSTOFFAUFNAHME UND KOHLENDIOXIDABGABE DES MENSCHLICHEN HERZENS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Walter Kafka
aus Ried

München 1975

Gedruckt mit Genehmigung der Universität München.

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Rudolph
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchbaum
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	7. 10. 1975

UNIV. LEIDEN BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODIK	4
I. Untersuchungsgut	4
II. Untersuchungsverlauf	4
III. Untersuchungsmethoden	5
Sauerstoff- und Kohlendioxidbestimmung	5
Druck und Frequenz	6
IV. Definition und Berechnung	6
V. Statistische Auswertung	8
C. ERGEBNISSE	9
Sauerstoff	9
Myokarddurchblutung (MD)	11
Dosis-Wirkungs-Beziehung	11
Kohlendioxid	14
Respiratorischer Quotient (RQ)	16
Blutdruck und Herzfrequenz	18
Nebenwirkungen	21
Wirkung von Metrifudil bei vorheriger Gabe von Euphyllin	22
D. DISKUSSION	28
E. ZUSAMMENFASSUNG	43
F. LITERATURVERZEICHNIS	46

E I N L E I T U N G

Ziel der Behandlung koronarer Herzerkrankungen soll es sein, das bestehende Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch im ischämischen Herzmuskel zu beheben. Das kann durch eine Herabsetzung des myokardialen Sauerstoffbedarfes oder durch ein erhöhtes Sauerstoffangebot im poststenotischen Gebiet erreicht werden (70,106,107).

Zu den Pharmaka, die in erster Linie über eine Verringerung des Sauerstoffverbrauches und möglicherweise auch über eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung wirken, zählen die Nitroverbindungen sowie die ß-Rezeptorenblocker (1,6,32,48, 56,57,70,87,96).

Eine Erhöhung des Sauerstoffangebotes läßt sich durch direkte chirurgische Maßnahmen und wahrscheinlich auch durch eine konservativ-medikamentöse Therapie erreichen.

Mit Hilfe der Koronarchirurgie ist es sicher möglich, die Sauerstoffversorgung im poststenotischen Gebiet zu erhöhen (35, 61,62,86,129,130,137).

Die Therapie mit koronarerweiternden Substanzen beruht auf der Vorstellung, daß durch periodische Durchblutungssteigerungen nicht nur funktionsfähige interarterielle Anastomosen geöffnet, sondern auf diese Weise auch wirksame Kollateralkreisläufe zu poststenotischen Myokardbezirken ausgebildet werden können (16, 65,91,117,120,123,124).
Frühere Untersuchungen zeigten, daß das Herz bei hochgradigen Koronarstenosen funktionstüchtig bleibt, wenn vorher ausreichend Kollateralen vorhanden waren (47).

Eines der dazu neuerdings in die Koronartherapie eingeführten koronardilatierenden Pharmaka stellt das N_6-(2-Methylbenzyl)-adenosin-Derivat Metrifudil dar.

Im Tierexperiment zeigte die Substanz eine von der Dosis abhängige, weitgehend koronarspezifische Widerstandsherabsetzung (30).
Eine i.v. Applikation von 0,13 mg/kg Metrifudil bewirkt ein Mehrangebot an Sauerstoff, das ca. 80% der maximal erreichbaren Steigerung entspricht. Die koronardilatatorische Wirkung dauerte unter dieser Dosierung bis zum völligen Abklingen etwa 3 Stunden an; die Halbwertszeit lag bei rund 55 Minuten. Blutdruck, Herzfrequenz und Herzarbeit erfuhren keine wesentliche Beeinflussung, so daß bei annähernd gleichem Sauerstoffverbrauch des Herzens eine erhebliche Verbesserung des koronaren Sauerstoffangebotes resultiert (30).

Erste orientierende Untersuchungen über die Wirkung von Metrifudil am menschlichen Herzen wurden von Rudolph und Mitarbeitern mitgeteilt (7).
Sie fanden eine deutliche Zunahme der Myokarddurchblutung bei koronargesunden Patienten. Der systolische und diastolische arterielle Blutdruck weist nach i.v. Verabreichung einen geringen Abfall auf, die Herzfrequenz steigt etwas an (7).

Ähnliche Messungen dieser hämodynamischen Parameter bei unterschiedlicher Dosierung liegen auch von Schaumann und Kutscha vor, wobei die Autoren über dosisabhängige Veränderungen des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz berichten (118).

Da am Menschen umfassende Ergebnisse über das Verhalten des myokardialen Gasstoffwechsels unter dem Einfluß von i.v. verabreichtem Metrifudil nicht vorliegen, wurden der Sauer-

stoff- und Kohlendioxid-Gehalt im arteriellen und koronarvenösen Blut nach unterschiedlichen Dosierungen bestimmt. Daraus sollte auf Veränderungen der Myokarddurchblutung geschlossen werden.
Außerdem war von Interesse, ob sich durch die i.v. Verabreichung des Pharmakons periphere Kreislaufveränderungen ergeben.
Auch sollte geprüft werden, ob sich am Menschen der für Adenosin und Methylxanthin-Derivate bekannte Antagonismus auch für das Adenosinderivat Metrifudil nachweisen läßt (55, 90,128).

METHODIK

I. UNTERSUCHUNGSGUT

Die Untersuchungen wurden im Rahmen diagnostischer Herzkatheterisationen an insgesamt 45 Patienten durchgeführt. Das Alter der Patienten lag zwischen 14 und 61 Jahren. Alle Patienten waren nüchtern; sie hatten in den letzten 12 Stunden vor dem Eingriff keine Nahrung zu sich genommen.
Eine Medikation mit Sedativa oder Narkotika fand weder vor noch während der Untersuchungen statt.
Die Herzkatheterisation selbst wurde unter Lokalanästhesie durchgeführt.

II. UNTERSUCHUNGSVERLAUF

Nach Ermittlung von Kontrollwerten erfolgte die Zufuhr des Pharmakons intravenös per infusionem über 5 Minuten durch einen in der Vena cubitalis liegenden Katheter.
Auf Grund der verabreichten Dosis wurden folgende Gruppen gebildet:

Gruppe 1: 32 Patienten erhielten 0,1 mg/kg KG Metrifudil. Die Messungen erfolgten 5 und 10 Minuten nach Infusionsbeginn, bei 11 Patienten auch noch nach 15, 20, 25 und 30 Minuten.

Gruppe 2: Die 10 Patienten dieser Gruppe erhielten 0,025 mg/kg KG Metrifudil.
Die Messungen wurden 5, 10, 20 und 30 Minuten nach Infusionsbeginn durchgeführt.

Gruppe 3: Den 3 Patienten dieses Kollektivs wurde 5 Minuten nach i.v. Injektion von 2 mg/kg KG Euphyllin Metrifudil in einer Menge von 0,15 mg/kg KG ebenfalls als Infusion über 5 Minuten verabreicht. Für die Messungen wurden folgende Zeitpunkte festgesetzt: 5, 15, 25 und 35 Minuten nach Beginn der Infusion.

Vor und zu den genannten Meßzeiten nach Metrifudilinfusion wurde gleichzeitig Blut aus der Aorta bzw. Arteria femoralis und dem Koronarsinus zur Bestimmung von Sauerstoff und Kohlendioxid entnommen.
Außerdem wurde der arterielle systolische und diastolische Blutdruck gemessen und die Herzfrequenz bestimmt.

Aus technischen Gründen und unter Berücksichtigung ärztlicher Notwendigkeiten war es jedoch nicht immer möglich, zu jedem festgesetzten Zeitpunkt die gewünschten Kreislaufparameter oder Blutentnahmen zu gewinnen.

III. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Sauerstoff- und Kohlendioxidbestimmung

Die Bestimmung des Sauerstoff- und Kohlendioxidgehaltes erfolgte nach der Methode von van Slyke und Neill (99,136).
Der im Blut überwiegend an Hämoglobin gebundene Sauerstoff und das hauptsächlich als Bikarbonat vorliegende Kohlendioxid werden nach Hämolyse des Blutes durch Kalium-Ferri-Cyanid und Milchsäure ausgetrieben. Die Gase werden in einer evakuierten Kammer in Freiheit gesetzt und die entsprechenden Gasdrucke manometrisch gemessen.
Die erste Druckablesung ergibt den Gesamtgehalt der Blutprobe.

Durch Zugabe von Natronlauge wird Kohlendioxid absorbiert, Sauerstoff kann durch eine Antrachinon-ß-sulfonat-Natrium-dithionit-Lösung zu H_2O reduziert werden.
Um die Schaumbildung beim Schütteln des Blutes mit den zugesetzten Lösungen zu verhindern, wird dem Gemisch in der Extraktionskammer eine geringe Menge Octylalkohol zugesetzt.

Druck und Frequenz

Der arterielle systolische und diastolische Blutdruck wurde in der Aorta blutig über einen Katheter mit einem elektromechanischen Druckwandler (Statham-Element) gemessen und registriert.
Der arterielle Mitteldruck errechnet sich nach der Formel $(2p_{diast.} + p_{syst.})/3$.
Bei einigen Patienten wurde anstelle des Aortendruckes der Druck im linken Ventrikel entsprechend der angegebenen Methode gemessen.
Die Herzfrequenz ließ sich aus dem während der Untersuchung mitregistrierten Elektrokardiogramm bestimmen.

IV. DEFINITION UND BERECHNUNG

Die Berechnung des Sauerstoff- und Kohlendioxidgehaltes nach van Slyke und Neill erfolgt nach den Formeln:

$$Vol\%_{O_2} = F_{O_2} \cdot (P_2 - P_3 - L_{O_2})$$

$$Vol\%_{CO_2} = F_{CO_2} \cdot (P_1 - P_2 - L_{CO_2})$$

P_1 = Gesamtgasgehalt des Blutes

P_2 = Druckwert nach Absorption des Kohlendioxids

P_3 = Druckwert nach Absorption des Sauerstoffes

L_{O_2} und L_{CO_2} sind Leerwerte der Druckdifferenzen; man erhält sie, wenn anstelle des Blutes ebensoviel Saponinlösung zugesetzt und der Arbeitsgang in derselben Weise ausgeführt wird.

F_{O_2} und F_{CO_2} sind aus den von van Slyke und Neill angegebenen Tabellen zu entnehmen.

Die mittlere Fehlergrenze der Analysen liegt für Sauerstoff bei 0,8% und für Kohlendioxid bei 0,25%.

Unter myokardialer Aufnahme oder Extraktion versteht man die Differenz zwischen arterieller und koronarvenöser Konzentration (AV_kD), unter Abgabe oder Freisetzung entsprechend die Differenz zwischen koronarvenöser und arterieller Konzentration (V_kAD).

Die prozentuale Extraktion (Proz. Extr.) einer Substanz errechnet sich aus der arterio-koronarvenösen Differenz (AV_kD) und der arteriellen Konzentration (A):

$$\text{Proz. Extr.} = \frac{(AV_kD) \cdot 100}{(A)} \quad (\%)$$

Aus den Veränderungen der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz $(AV_kD)_{O_2}$ wurden, unter der Annahme, daß sich der Sauerstoffverbrauch des Herzens nicht signifikant ändert, prozentuale Zu- und Abnahmen der Myokarddurchblutung errechnet:

$$\text{Myokarddurchblutung (MD)} = \frac{O_2\text{-Verbrauch}}{(AV_kD)_{O_2}}$$

Der respiratorische Quotient (RQ) ergibt sich aus dem Quotienten der Kohlendioxidabgabe und der Sauerstoffaufnahme:

$$RQ = \frac{(V_kAD)_{CO_2}}{(AV_kD)_{O_2}}$$

Dosiswirkungsbeziehung:

Um die Dosisabhängigkeit der Wirkung von Metrifudil nachzuweisen, werden die Maxima der Mittelwerte der Myokarddurchblutungssteigerungen in Abhängigkeit von der Dosierung graphisch in Form einer Dosiswirkungskurve dargestellt.

V. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Bei der statistischen Auswertung wurden die Mittelwerte und deren mittlere Fehler berechnet.
Zum Vergleich zweier Mittelwerte wurde der t-Test herangezogen.
Als Signifikanzschranke wurde eine Wahrscheinlichkeit von 95% (α=0,05) bzw. 99% (α=0,01) angenommen.

E R G E B N I S S E

Sauerstoff

Signifikante Veränderungen des arteriellen Sauerstoffgehaltes lassen sich nach beiden Dosierungen nicht feststellen.

Metrifudil führt aber im Mittel zu einem deutlichen, dosisabhängigen Anstieg der Sauerstoffkonzentration im koronarvenösen Blut.
Zum Zeitpunkt der 1. Messung, am Ende der Infusion, findet sich bei der Dosierung 0,1 mg/kg KG eine um durchschnittlich 7 Vol% erhöhte koronarvenöse Sauerstoffkonzentration. Danach kommt es kurzzeitig zu keiner weiteren Veränderung. Erst nach der 10. Minute fällt der koronarvenöse O_2-Gehalt stetig bis zur 30. Minute ab, ohne den Ausgangswert zu erreichen.
Die maximale Zunahme der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration wird auch bei geringer Dosierung in der 5. Minute beobachtet und beträgt rund 5 Vol%. Danach ist die Tendenz rückläufig und um die 20. Minute nähert sich die koronarvenöse Sauerstoffkonzentration dem Ausgangsniveau.

Das Verhalten des jeweiligen koronarvenösen Sauerstoffgehaltes spiegelt sich in den arterio-koronarvenösen Sauerstoff-Differenzen wider, die infolgedessen dosisabhängige Abnahmen aufweisen.

Gleiche Veränderungen wie die arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenzen zeigen auch die prozentualen Sauerstoffextraktionen.

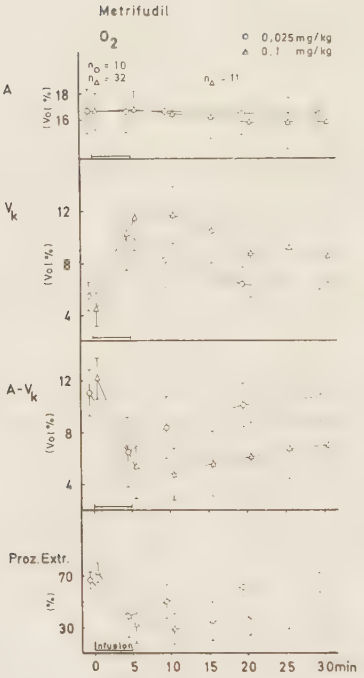


Abb. 1: Einfluß von 0,025 mg/kg (o) und 0,1 mg/kg (Δ) Metrifudil auf arteriellen und koronarvenösen Sauerstoffgehalt sowie auf myokardiale Aufnahme und prozentuale Extraktion (Mittelwert $\pm$ s).

Die arterielle O_2-Konzentration weist keine signifikanten Veränderungen auf. Koronarvenös bewirkt das Pharmakon einen deutlichen dosisabhängigen Anstieg der O_2-Konzentration. Dieses Verhalten spiegelt sich in den arterio-koronarvenösen O_2-Differenzen wider, die infolgedessen ausgeprägte Abnahmen aufweisen. Ein entsprechender Abfall läßt sich auch bei der prozentualen Extraktion erkennen.

Myokarddurchblutung (MD)

Die errechnete Myokarddurchblutung zeigt nach i.v. Verabreichung von Metrifudil eine signifikante, dosisabhängige Zunahme gegenüber dem Ausgangswert.
Unter dem Einfluß von 0,1 mg/kg KG Metrifudil erreicht die Myokarddurchblutung gegen Ende der Infusion eine durchschnittliche Steigerung von über 150%. Dieses Niveau bleibt bis zur 10. Minute erhalten. Danach nimmt die Myokarddurchblutung kontinuierlich ab, liegt aber nach 30 Minuten mit einer Steigerung von rund 80% noch eindeutig über dem Ausgangswert.
Nach 0,025 mg/kg KG ist die maximale Durchblutungssteigerung von knapp 100% ebenfalls am Schluß der Applikation zu beobachten. Anschließend fällt die myokardiale Mehrdurchblutung sofort ab und erreicht in der 20. Minute das Ausgangsniveau.

Dosis-Wirkungs-Beziehung

Zwischen den beiden gewählten Dosierungen und den Maximalwerten der errechneten Myokarddurchblutungssteigerung besteht eine eindeutige Beziehung, die jedoch nicht linear zu sein scheint, da die ermittelte Gerade nicht durch den Koordinaten-Nullpunkt führt.

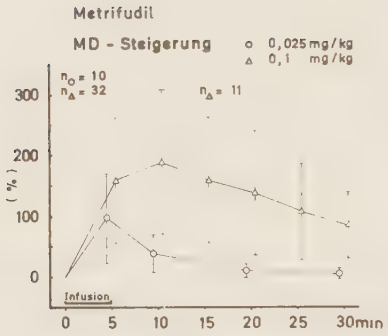


Abb. 2: Einfluß von 0,025 mg/kg (o) bzw. 0,1 mg/kg (Δ) Metrifudil auf die Myokarddurchblutung des menschlichen Herzens (Mittelwert ± s).

Die errechnete Myokarddurchblutung weist nach i.v. Applikation des Pharmakons eine signifikante, dosisabhängige Zunahme auf.

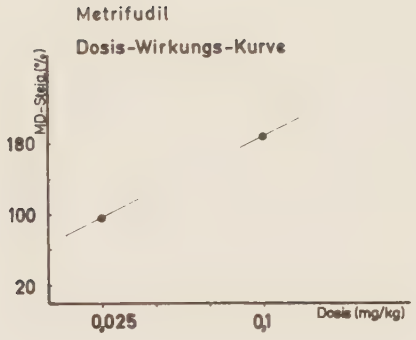


Abb. 3: Beziehung zwischen der Dosis und dem jeweiligen Maximalwert der Myokarddurchblutungssteigerung nach Verabreichung von 0,025 mg/kg (o) und 0,1 mg/kg (△) Metrifudil.

Zwischen den beiden gewählten Dosierungen und den Maximalwerten der errechneten Myokarddurchblutung besteht eine eindeutige, jedoch nichtlineare Beziehung.

Kohlendioxid

Die arterielle Kohlendioxidkonzentration läßt keine signifikanten Veränderungen erkennen. Die Untersuchungsgruppe, die unter dem Einfluß von 0,1 mg/kg KG Metrifudil steht, weist jedoch eine leichte Abfalltendenz um etwa 2 Vol% auf.

Koronarvenös zeigt sich in den ersten 5 Minuten ein deutlicher Abfall der Kohlendioxidkonzentration.
Unter 0,1 mg/kg beträgt dieser durchschnittlich 7 Vol%. Nach Beendigung der Infusion steigt der koronarvenöse Kohlendioxidgehalt sofort stetig an, ist aber am Schluß der Untersuchung noch eindeutig erniedrigt.
Ein ähnliches Verhalten wird auch bei der zweiten Patientengruppe beobachtet. Nach einem Abfall von rund 4 Vol% nimmt die koronarvenöse CO_2-Konzentration wieder zu und erreicht in der 20. Minute das Ausgangsniveau.

Die koronarvenös-arterielle Kohlendioxid-Differenz erfährt unter der Einwirkung des Pharmakons eine deutliche Erniedrigung.
Unter 0,1 mg/kg weist sie nach 5 Minuten knapp 6 Vol% im Mittel auf. Der weitere Verlauf ist durch einen kontinuierlichen Wiederanstieg gekennzeichnet, ohne daß nach 30 Minuten der Ausgangswert wieder erreicht wird.
Das Verhalten der koronarvenös-arteriellen Kohlendioxid-Differenz nach 0,025 mg/kg entspricht den Veränderungen des koronarvenösen CO_2-Gehaltes.

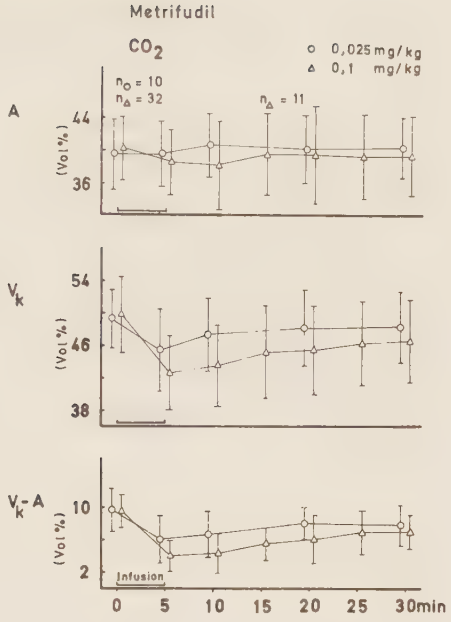


Abb. 4: Einfluß von 0,025 mg/kg (o) und 0,1 mg/kg (Δ) Metrifudil auf arterielle und koronarvenöse CO_2-Konzentration sowie auf die myokardiale Kohlendioxidfreisetzung (Mittelwert ± s).

Die arterielle CO_2-Konzentration läßt keine signifikanten Veränderungen erkennen, während sich koronarvenös eine dosisabhängige Abnahme des CO_2-Gehaltes zeigt. Die myokardiale Kohlendioxidfreisetzung weist eine von der Dosis abhängige Erniedrigung auf.

Respiratorischer Quotient (RQ)

Der respiratorische Quotient zeigt einen Anstieg, der bezüglich Ausmaß und zeitlichem Verlauf dosisabhängige Unterschiede aufweist.
Der mittlere RQ erfährt beim 1. Patientenkollektiv eine deutliche Zunahme, die sich über den ganzen Untersuchungszeitraum erstreckt. Die maximale Zunahme auf 1,1 wird nach 15 Minuten erreicht. Bis zum Ende der Beobachtungszeit bleibt der RQ mit Werten um 1,0 über dem Ausgangswert.
Bei der geringsten Dosierung kommt es zu einem vorübergehenden Anstieg um rund 0,1 mit Maximum in der 5. Minute. Dem folgt ein rasches Absinken des RQ unter das Ausgangsniveau. Am Ende der Untersuchung erreicht der RQ seinen niedrigsten Wert.

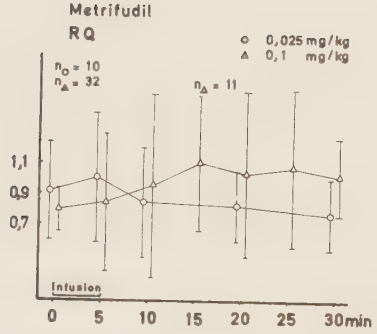


Abb. 5: Einfluß von 0,025 mg/kg (o) und 0,1 mg/kg (Δ) Metrifudil auf den respiratorischen Quotienten (Mittelwert ± s).

Nach beiden Dosierungen zeigt sich ein Anstieg des respiratorischen Quotienten, der nach 0,025 mg/kg nur kurzfristig, nach 0,1 mg/kg über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg beibehalten wird.

Blutdruck und Herzfrequenz

Der arterielle systolische und diastolische Blutdruck zeigt nach beiden Dosierungen eine geringfügige Abnahme.

Nach Applikation von 0,1 mg/kg Metrifudil fällt der systolische arterielle Blutdruck innerhalb der ersten 5 Minuten um rund 10 mmHg ab und hält sich während der weiteren Untersuchungsdauer annähernd auf diesem Niveau.

Der diastolische Blutdruck weist ein dem systolischen Blutdruck gleichsinniges Verhalten auf.

Damit ergeben sich auch für den Mitteldruck entsprechende Veränderungen.

Bei der 2. Patientengruppe zeigt sich ein Abfall des systolischen, des diastolischen und somit des Mitteldruckes, der dem der Gruppe 1 in etwa entspricht und der bei später leicht ansteigender Tendenz bis zur 30. Minute beibehalten wird.

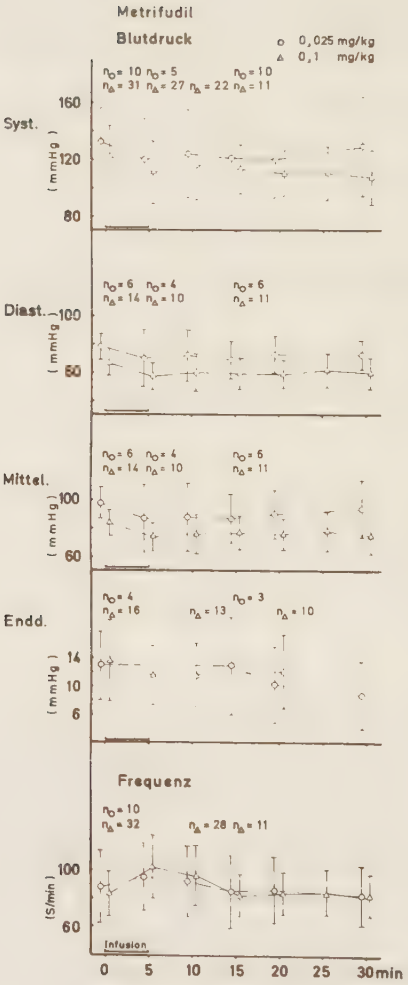
Der enddiastolische linksventrikuläre Druck läßt eine Abnahmetendenz erkennen.
Er fällt nach 0,1 mg/kg, gemessen an 16 Patienten, von 13,5 auf 11,5 mmHg im Mittel ab.
Unter dem Einfluß von 0,025 mg/kg Metrifudil wurde der enddiastolische linksventrikuläre Druck erstmals nach 15 Minuten bestimmt. Dabei liegt er zu diesem Zeitpunkt im Kontrollbereich, fällt aber anschließend unter den Ausgangswert ab.

Die Herzfrequenz weist nach Verabreichung von Metrifudil in den gewählten Dosierungen eine Zunahme auf.
So wird nach 0,1 mg/kg am Ende der Infusion ein mittlerer Anstieg von 18 Schlägen/min beobachtet. Danach nimmt die

Herzfrequenz wieder ab und erreicht gegen Schluß des Beobachtungszeitraumes das Ausgangsniveau.
Bei der geringen Dosierung zeigt sich nach 5 Minuten lediglich eine Zunahme von 7 Schlägen/min. Bereits in der 10. Minute liegt der Mittelwert wieder im Ausgangsbereich.

Abb. 6: Einfluß von 0,025 mg/kg (o) und 0,1 mg/kg (Δ) Metrifudil auf systolischen, diastolischen, Mittel- und enddiastolisch linksventrikulären Druck sowie auf die Herzfrequenz (Mittelwert ± s).

Es zeigt sich eine Abnahme des systolischen, des diastolischen und somit auch des Mitteldruckes. Der enddiastolische linksventrikuläre Druck läßt eine Abnahmetendenz erkennen.
Die Herzfrequenz weist eine dosisabhängige Zunahme auf.


Metrifudil
Blutdruck
o 0,025 mg/kg
Δ 0,1 mg/kg
Syst.
(mmHg)
160
120
80
Diast.
100
60
Mittel.
Endd.
14
10
6
Frequenz
(S/min)
Infusion
0 5 10 15 20 25 30 min

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen traten bei insgesamt 14 Patienten auf.

Nach Verabreichung der höheren Dosis klagten 7 Patienten über Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Hitzegefühl, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwitzen, Druck im Kopf und auf der Brust, Kribbeln in den Fingerspitzen und motorische Unruhe, während bei weiteren 4 Patienten schwerere Störungen wie Benommenheit, Schüttelfrost, Desorientiertheit, Nichtansprechbarkeit und Wortfindungsstörungen auftraten. Unter dem Einfluß von 0,025 mg/kg wurden von 3 Patienten subjektive Mißempfindungen wie Übelkeit, Hitzegefühl und Kopfschmerzen angegeben.

Die genannten Symptome waren isoliert oder in den verschiedensten Kombinationen in unterschiedlicher Intensität zu beobachten. Kopfschmerzen, Übelkeit und Unruhe traten am häufigsten auf.

Wirkung von Metrifudil bei vorheriger Gabe von Euphyllin

Sauerstoff : Am Ende der Infusion von 0,15 mg/kg KG Metrifudil zeigt die koronarvenöse Sauerstoffkonzentration unter dem Einfluß von 2,0 mg/kg KG Euphyllin einen maximalen Anstieg von 6 Vol% im Mittel, woraus bei weitgehend gleichbleibendem arteriellen Sauerstoffgehalt eine entsprechende Abnahme der arterio-koronarvenösen O_2-Differenz resultiert.
Die prozentuale O_2-Extraktion, die einen zeitlich ähnlichen Verlauf aufweist, verringert sich um durchschnittlich 30%.

Myokarddurchblutung : Unter dem gleichzeitigen Einfluß von Euphyllin erreicht die Myokarddurchblutung nach 0,15 mg/kg Metrifudil eine maximale Steigerung von rund 100% im Mittel. Dem Maximum in der 5. Minute folgt eine stetige Durchblutungsabnahme. Ab der 35. Minute liegt die Myokarddurchblutung nur noch geringfügig über dem Ausgangswert.

Kohlendioxid : Nach Applikation von Euphyllin und Metrifudil fällt die arterielle Kohlendioxidkonzentration geringfügig ab und bleibt über den gesamten Beobachtungszeitraum erniedrigt.
Koronarvenös läßt sich ein Kohlendioxidkonzentrationsabfall um 6 Vol% in den

ersten 5 Minuten beobachten. Danach steigt der koronarvenöse Kohlendioxidgehalt kontinuierlich an und liegt gegen Ende der Beobachtungszeit im Ausgangsbereich.
Aus dem Verhalten der arteriellen und koronarvenösen CO_2-Konzentration ergibt sich eine Abnahme der koronarvenös-arteriellen CO_2-Differenz um maximal 6 Vol% im Mittel.

Respiratorischer Quotient : Der RQ steigt in den ersten 5 Minuten um knapp 0,2 auf ein Maximum von 0,89 an. Es folgt eine stetige Abnahme, die dazu führt, daß der RQ nach 25 Minuten unter dem Ausgangswert liegt. Während der letzten 10 Minuten des Untersuchungszeitraumes nähert sich der RQ dem anfänglichen Niveau wieder an.

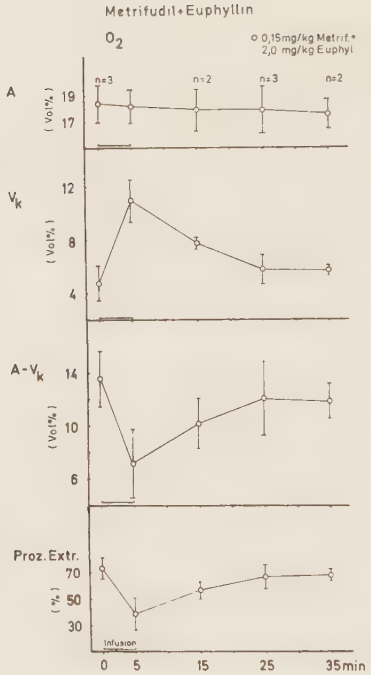


Abb. 7: Einfluß von 0,15 mg/kg (o) Metrifudil bei vorheriger Gabe von 2,0 mg/kg Euphyllin auf arteriellen und koronarvenösen Sauerstoffgehalt sowie auf myokardiale Aufnahme und prozentuale Extraktion (Mittelwert $\pm$ s).

Die koronarvenöse O_2-Konzentration zeigt einen Anstieg, woraus sich bei annähernd gleichbleibendem arteriellen Sauerstoffgehalt eine entsprechende Abnahme der myokardialen Aufnahme ergibt. Ein ähnlicher Abfall ergibt sich auch für die prozentuale Extraktion.

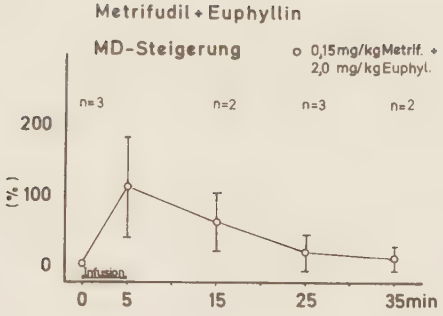


Abb. 8: Einfluß von 0,15 mg/kg (o) Metrifudil bei vorheriger Gabe von 2,0 mg/kg Euphyllin auf die Myokarddurchblutung des menschlichen Herzens (Mittelwert $\pm$ s).

Die errechnete Myokarddurchblutung läßt eine deutliche Steigerung erkennen.

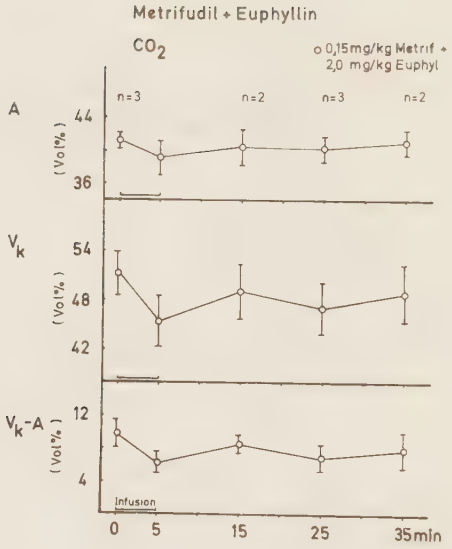


Abb. 9: Einfluß von 0,15 mg/kg (o) Metrifudil bei vorheriger Gabe von 2,0 mg/kg Euphyllin auf arterielle und koronarvenöse CO_2-Konzentration sowie auf die myokardiale Kohlendioxidfreisetzung (Mittelwert $\pm$ s).

Die arterielle CO_2-Konzentration weist keine signifikanten Veränderungen auf, während koronarvenös ein deutlicher Abfall des CO_2-Gehaltes auftritt. Die myokardiale Kohlendioxidfreisetzung nimmt deutlich ab.

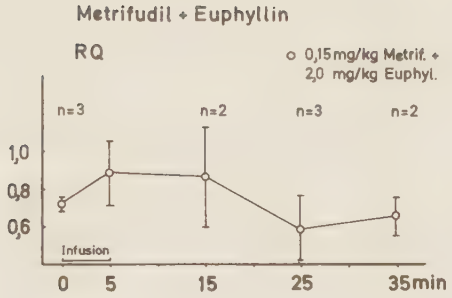


Abb.10: Einfluß von 0,15 mg/kg (o) Metrifudil bei vorheriger Gabe von 2,0 mg/kg Euphyllin auf den respiratorischen Quotienten (Mittelwert $\pm$ s).

Der respiratorische Quotient steigt vorübergehend an, liegt aber gegen Ende des Beobachtungszeitraumes unter dem Ausgangswert.

D I S K U S S I O N

Die vorliegenden Untersuchungen über die Wirkung von i.v. appliziertem Metrifudil ergeben einen dosisabhängigen signifikanten Anstieg des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes bei gleichbleibendem arteriellen Sauerstoffangebot.
Die errechnete Myokarddurchblutung weist gleichfalls einen dosisabhängigen Anstieg auf.
Der arterielle systolische und diastolische Blutdruck fällt ab bei gleichzeitigem Anstieg der Herzfrequenz.
Die arterielle Kohlendioxidkonzentration läßt nur eine Abnahmetendenz erkennen, während die koronarvenöse Konzentration deutlich dosisabhängig abnimmt.
Der myokardiale respiratorische Quotient zeigt eine dosisabhängige Zunahme.

Vergleichbare Untersuchungen über die Wirkung von i.v. verabreichtem Metrifudil am Menschen sind bisher nicht bekannt.

Der arterielle Sauerstoffgehalt, der nach i.v. Applikation von Metrifudil über die gesamte Versuchsdauer hinweg konstant bleibt, weist auch nach oraler Gabe keine signifikanten Veränderungen auf (67).

Ähnliches wurde auch in Tierversuchen beobachtet (30).

Im koronarvenösen Blut kommt es zu einer beträchtlichen dosisabhängigen Zunahme des Sauerstoffgehaltes. Im Mittel werden maximale Veränderungen von 5 Vol% nach der geringen Dosierung und 7 Vol% nach der höheren Dosierung am Ende der

Infusion erreicht.

Untersuchungen nach oraler Gabe von Metrifudil ergeben ebenfalls dosisabhängige Anstiege der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration (67).
Bedingt durch die nach peroraler Applikation zu erwartende langsame und damit weniger konzentrierte Anflutung des Pharmakons am Wirkungsort finden sich durchschnittlich geringere Zunahmen, wobei in Abhängigkeit von der Dosis das Maximum erst nach 60 bzw. 150 Minuten erreicht wird (67).

Im Tierexperiment ergibt sich nach einer Dosis von 0,13 mg/kg i.v. ein Anstieg der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration um maximal 6 Vol% (30).
Die im Vergleich zu den vorliegenden Messungen geringere Zunahme des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes ist wohl auf die doppelt so lange Infusionsdauer bei fast gleicher Dosierung zurückzuführen. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Infusionsdauer und Dosierung scheint aber der Schluß berechtigt, daß der im Tierexperiment und beim Menschen erzielte Anstieg der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration in etwa der gleichen Größenordnung liegt (30).

Der Anstieg der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration, aus dem sich bei gleichbleibendem arteriellen Sauerstoffgehalt eine Abnahme der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz ergibt, könnte zumindest teilweise auf einer Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches beruhen (19,105,110,111,115).

Der Sauerstoffverbrauch wird in den vorliegenden Untersuchungen nicht bestimmt.

Durchgeführte Messungen des myokardialen Sauerstoffverbrauches nach 0,1 mg/kg Metrifudil i.v. haben jedoch eine geringfügige Abnahme der Sauerstoffutilisation ergeben (58).

Tierexperimentell zeigt sich keine sichere Beeinflussung des myokardialen Sauerstoffverbrauches (30).

Unter Berücksichtigung der annähernd gleichbleibenden Sauerstoffutilisation dürfte die deutliche Zunahme des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes im wesentlichen auf einer Steigerung der Myokarddurchblutung beruhen. Es scheint deshalb berechtigt, die reziproken Werte der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenzen als Maß für die myokardiale Durchblutung anzunehmen (89,112,121).

Die mittlere Myokarddurchblutungssteigerung, die nach 0,025 mg/kg etwa 100% und nach 0,1 mg/kg über 150% beträgt, weist eine deutliche Dosisabhängigkeit auf. Eine lineare Beziehung zwischen der Erhöhung der Dosis und der Zunahme der myokardialen Durchblutung besteht jedoch nicht. So bewirkt eine Erhöhung der Dosis auf das Vierfache nur annähernd eine Verdoppelung der Wirkung auf den Koronarkreislauf. Bei der Darstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehung führt die ermittelte Gerade daher nicht durch den Koordinaten-Nullpunkt.

Der Anstieg der Myokarddurchblutung zeigt im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf ebenfalls eine Abhängigkeit von der Dosierung. Während nach geringer Dosierung am Ende der 5-minütigen Infusion nur kurzfristig ein Maximum erreicht wird, bildet sich nach der höheren Dosierung zwischen 5. und 10. Minute ein Plateau aus.
Als Ursache der längeranhaltenden maximalen Myokarddurchblutungssteigerung dürfte einmal der geringe Abfall der Sauerstoffutilisation angesehen werden, der zu diesem Zeitpunkt auftritt und der auf Grund der Berechnung eine zu hohe Myokarddurchblutung ergibt (58).
Zum anderen könnte durch die höhere Dosierung eine maximale Wirkung über einen längeren Zeitraum erfolgen.

Unabhängig von der Dosierung zeigen die Patienten ein individuell unterschiedliches Verhalten. Dabei werden einerseits Steigerungen der Myokarddurchblutung bis zu 500% beobachtet, während andererseits durchblutungssteigernde Reaktionen völlig ausbleiben können.
Als mögliche Ursache der Durchblutungsunterschiede ist eine stärkere Aktivierung des sympathico-adrenalen Systems zu vermuten, da die Patienten vor und während der Untersuchung nicht sediert wurden (36,37,60,98,109,122,134).
Durch die verstärkte Catecholaminfreisetzung kommt es über einen vermehrten Sauerstoffverbrauch zu einer Zunahme der Myokarddurchblutung, so daß eine zusätzliche Steigerung der Koronarperfusion nur noch begrenzt möglich ist (10,38,52,53,64,109). Das Ausbleiben einer myokardialen Mehrdurchblutung bzw. deren geringes Ausmaß könnte zumindest teilweise durch eine pathologisch veränderte Hämodynamik des linken Ventrikels bedingt sein (19,119). So weisen die Patienten mit den nach beiden Dosierungen geringsten Durchblutungssteigerungen schwere Aortenstenosen bzw. Aorteninsuffizienzen auf.
Bei den übrigen Patienten ist keine eindeutige Beziehung zwischen Art und Schwere des vorliegenden Herzfehlers einerseits und der Wirkung von Metrifudil andererseits herzustellen.
Eine Korrelation zwischen Alter der Patienten und Veränderungen der Myokarddurchblutung nach Metrifudil ist aus den vorliegenden Ergebnissen ebenfalls nicht zu erkennen.

Direkte Bestimmungen der myokardialen Durchblutung unter Anwendung der Xenon^{133}-Auswaschmethode wurden bisher nach i.v. Applikation von 0,1 mg/kg Metrifudil durchgeführt (58). Sie ergaben einen deutlichen Anstieg der Myokarddurchblutung, der aber, verglichen mit den errechneten Werten, ein geringeres Ausmaß aufweist.
Dieser Unterschied dürfte einmal darauf zurückzuführen sein, daß bei der direkten Bestimmung der Myokarddurchblutung mit der Xenon^{133}-Auswaschmethode nur über einen längeren Zeitraum gemittelte Werte erhalten werden. Kurzfristige Verände-

rungen werden deshalb nicht erfaßt (26,58,103).
Zum anderen werden auf Grund der extracorporalen Meßmethode bei der Xenon^{133}-Auswaschtechnik bevorzugt Myokardbezirke geringerer Durchblutung erfaßt, so daß die Veränderungen nach Metrifudil nicht das errechnete Ausmaß erreichen (114).
Außerdem bewirkt die geringe Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches eine höhere errechnete Myokarddurchblutungssteigerung.

Physiologischerweise wird die Myokarddurchblutung im wesentlichen durch den Perfusionsdruck, die Viskosität des Blutes und den koronaren Widerstand bestimmt (81,93,101,138,139).

Das arterio-koronarvenöse Blutdruckgefälle wird in erster Linie vom arteriellen Druck bestimmt, der venöse Druck im rechten Vorhof ist wegen seiner geringen Höhe nur von untergeordneter Bedeutung. Dabei bewirkt der systolische Druck die Füllung der epicardialen Gefäße, während der diastolische Druck das Ausmaß des intravasalen Flusses bestimmt (81).

Die Viskosität hängt im wesentlichen von der Aggregation bzw. Adhäsivität der Erythrocyten und Thrombocyten ab (25).

Der Widerstand der Koronargefäße besteht aus einer myokardialen und einer vasalen Komponente (8,81).

Die myokardiale Komponente wird einmal durch den intramuralen Druck beeinflußt, der von außen auf die Gefäße einwirkt und von der intramyokardialen Spannung abhängig ist (51,52,53,78, 84,127,140).
Zum anderen hängt der myokardiale Widerstand der Koronargefäße von der Herzfrequenz ab (42,43,49,79,80,85).

Die vasale Komponente des koronaren Widerstandes wird durch den Tonus der glatten Muskulatur des Koronarsystems bestimmt. Dabei ist die Sauerstoffspannung im Koronarblut als wichtigster physiologischer Regulator des vasalen Widerstandes der Koronarien anzusehen (2,3,4,5,15,17,18,22,23,34,50,63).
So konnten Rein und Alella zeigen, daß schon eine Herabsetzung des arteriellen Sauerstoffgehaltes um 4% eine Durchblutungszunahme durch Erweiterung der Kranzgefäße auslöst (2,4).
Auch bei einer Zunahme des myokardialen Sauerstoffbedarfes kommt es zu einer Steigerung der Myokarddurchblutung, denn das Myokard kann die Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut nicht mehr wesentlich steigern (10).

Nach Untersuchungen von Sonnenblick und Mitarbeitern ist der Sauerstoffverbrauch des Herzens im wesentlichen von der Frequenz, dem kontraktilen Zustand und der intramyokardialen Spannung abhängig (132).

Kontraktilität und myokardiale Wandspannung wurden in den vorliegenden Untersuchungen nicht gemessen.

Aus den Ergebnissen geht aber hervor, daß der enddiastolische linksventrikuläre Druck nach i.v. Applikation von 0,1 mg/kg Metrifudil geringfügig abnimmt, was darauf hinweist, daß eine Abnahme des enddiastolischen Volumens möglich ist.
Ein verringertes enddiastolisches Volumen würde nach dem La Place'schen Gesetz zu einer Abnahme der Wandspannung führen und den myokardialen Sauerstoffbedarf herabsetzen (77, 132).
Die nach geringer Dosierung in den letzten 10 Minuten des Untersuchungszeitraumes auftretende Abnahme des mittleren enddiastolischen linksventrikulären Druckes ist auf den Druckabfall bei einem Patienten zurückzuführen, der 10 mmHg erreicht und damit den Mittelwert des Kollektivs von drei

Patienten entsprechend beeinflußt.

Bisher wurde der Einfluß von Metrifudil auf die myokardiale Wandspannung weder am Menschen noch am Tier untersucht.

Befunde von Schaumann haben gezeigt, daß die aus dem Mechanokardiogramm ermittelte Größe von Druckanstieg pro Zeiteinheit, die als gewisser Hinweis auf die Kontraktilität angesehen werden kann, vorübergehend um 80% zunimmt (12,66, 77,118). Dieser Kontraktilitätsanstieg wird aber nicht als direkter Metrifudileffekt angesehen, sondern ist Folge einer reflektorischen Aktivierung des Sympathikus (82).

Eine Zunahme der Kontraktilität muß auch dann angenommen werden, wenn ein Frequenzanstieg nachgewiesen werden kann (8, 14,41,131).

Die Herzfrequenz als weiterer Parameter des Sauerstoffverbrauches weist in den vorliegenden Untersuchungen einen dosisabhängigen Anstieg auf.
Das Ausmaß der Veränderungen unterliegt jedoch individuellen Unterschieden, wobei im einzelnen neben gleichbleibenden Frequenzen auch Zunahmen bis zu 60 Schlägen/min registriert werden können.
Das Maximum der Frequenzänderung wird bei allen Patienten in der 5. Minute erreicht.

Von Kutscha und Schaumann durchgeführte Untersuchungen nach i.v. Gabe von Metrifudil am Menschen ergaben ebenfalls eine dosisabhängige Pulsfrequenzsteigerung, deren Ausmaß den hier vorgelegten Ergebnissen entspricht (118).

Nach oraler Applikation finden sich durchschnittlich geringere, aber längerdauernde dosisabhängige Herzfrequenzanstiege (67).

Die Zunahme der Herzfrequenz nach oraler und i.v. Verabreichung von Metrifudil ist als reflektorische Aktivierung des Sympathikus als Folge eines peripheren Blutdruckabfalles auf Grund einer allgemeinen Vasodilatation anzusehen. Infolgedessen ist auch nur ein geringer, im Gegensatz zur Herzfrequenz jedoch dosisunabhängiger Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes zu beobachten. Die gleich große Abnahme des arteriellen Blutdruckes nach der geringen Dosierung gibt nicht die allgemeine Tendenz wieder, sondern beruht auf dem Druckverhalten von zwei Patienten. Bei diesen beiden Patienten nimmt sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck um maximal 30 mmHg ab, während die anderen Patienten keine wesentliche Änderung des arteriellen Druckes aufweisen. Eine Ursache für den starken Blutdruckabfall und den bei einem Patienten fehlenden Herzfrequenzanstieg ist nicht sicher zu erkennen. Die mittlere Abnahme des arteriellen Blutdruckes um rund 10 mmHg nach höherer Dosierung spiegelt jedoch das Druckverhalten aller Patienten wider.

Die Abfalltendenzen des systolischen und diastolischen Blutdruckes sind nach oraler Applikation noch geringer ausgeprägt (67).
Auf Grund der nach oraler Gabe verzögerten Anflutung des Pharmakons ist ein schwächer ausgeprägter Blutdruckabfall anzunehmen, der durch einen entsprechenden Anstieg der Herzfrequenz kompensiert werden kann.

Im Tierversuch kommt es nach i.v. und oraler Applikation von Metrifudil zu einer ähnlichen Abnahme des arteriellen Blutdruckes und der dadurch bedingten reflektorischen Steigerung der Herzfrequenz (30).

Der nach Metrifudil gemessene Herzfrequenzanstieg und die vermutete Zunahme der Kontraktilität führen zu einer Er-

höhung des Sauerstoffbedarfes des Herzens. Da aber trotzdem keine Zunahme der Sauerstoffutilisation gemessen werden konnte, muß der Mehrbedarf an Sauerstoff durch eine Verringerung des Sauerstoffverbrauches infolge einer abnehmenden Wandspannung ausgeglichen bzw. sogar überkompensiert werden (58).
Es ist deshalb nicht anzunehmen, daß die beobachtete Steigerung der Myokarddurchblutung nach Metrifudil als Folge eines gesteigerten Sauerstoffverbrauches anzusehen ist.
Da auch das arterielle Sauerstoffangebot nicht verringert wird, kann nur eine direkte Vasodilatation durch das Pharmakon angenommen werden.

Befunde von Dietmann und Mitarbeitern konnten zeigen, daß das N_6-Benzyl-substituierte Adenosinderivat Metrifudil eine ähnliche Wirkung auf den Koronarkreislauf ausübt wie Adenosin (31). Die gefäßdilatierende Wirkung von Metrifudil ist aber im Vergleich zu Adenosin schwächer ausgeprägt, so daß eine etwa 5-fach höhere Dosis von Metrifudil als von Adenosin benötigt wird um die gleiche koronardilatatorische Wirkung zu erzielen (31).
Die Ähnlichkeit der Wirkung läßt vermuten, daß die Steigerung der myokardialen Durchblutung nach Metrifudil über den gleichen Regulationsmechanismus zustande kommt, wie eine physiologische Mehrdurchblutung durch Adenosin (9,21,29,64, 68,102,104,141).

Im Herzmuskel entsteht Adenosin dadurch, daß es bei Sauerstoffmangel zu einem Abbau der Adeninnucleotide über Adenosin kommt (6,29,44,45,46,68). Adenosin bewirkt nachfolgend eine Koronardilatation mit einem erhöhten Sauerstoffangebot, was wiederum eine Resynthese des ATP ermöglichen soll (6,44).

Über den Wirkungsmechanismus von Metrifudil und von Adenosin am Koronargefäßsystem besteht noch keine Einigkeit.

Mehrere Untersuchungen führen jedoch zu der Annahme, daß spezifische Rezeptoren am Koronargefäßsystem bei der physiologischen und pharmakologischen Koronardilatation eine Rolle spielen (15,20,45,88).
Dabei wirkt Adenosin wahrscheinlich, wie viele andere Koronardilatatoren, vorwiegend auf die kleinen Widerstandsgefäße (81,126).

Die Frage, ob innerhalb des Regulationsmechanismus spezielle „Trigger-Zonen" nach Art der Chemorezeptoren am Karotissinus von Bedeutung sind, oder ob es sich um Prozesse an den adrenergen Gefäßrezeptoren handelt, kann ebenfalls nicht beantwortet werden (92,125).

Neben der ausgeprägten Steigerung der Myokarddurchblutung zeichnet sich Metrifudil nach i.v. Gabe durch eine lange Wirkung aus. Die Halbwertszeit der myokardialen Durchblutungssteigerung liegt nach 0,1 mg/kg Metrifudil bei ca. 30 Minuten, während nach geringer Dosierung schon ab der 20. Minute keine koronardilatatorische Wirkung mehr nachgewiesen werden kann.

Im Gegensatz dazu ruft Adenosin nach i.v. Applikation nur kurzzeitige Steigerungen der Myokarddurchblutung hervor, da es im Herzmuskel sehr rasch durch die Adenosin-Desaminase in das nichtvasoaktive Inosin umgewandelt wird (20,45, 46,83,135).

Adenosinderivate können nicht durch die spezifische Desaminase des Adenosins abgebaut werden und sind deshalb bedeutend länger an den Rezeptoren wirksam (135).

Im Tierversuch ergibt sich eine Halbwertszeit, gemessen an der koronardilatatorischen Wirkung, von etwa 55 Minuten (30).
Die im Vergleich zum Menschen etwas längere Wirkungsdauer am Tier dürfte nicht nur auf die höhere Dosierung, sondern auch auf die beim Tier beobachtete geringere Clearance bei annähernd gleicher Eiweißbindung zurückzuführen sein (69).

Neben einer Adenosinwirkung wären auch Veränderungen des Kohlendioxiddruckes oder des pH-Wertes als Ursache der Gefäßdilatation möglich (15,33,40,71,94).

In den vorliegenden Ergebnissen weist die arterielle Kohlendioxidkonzentration nach 0,1 mg/kg Metrifudil einen geringen, über den gesamten Beobachtungszeitraum anhaltenden Abfall auf, während nach 0,025 mg/kg keine derartigen Veränderungen auftreten.

Nach oraler Gabe konnte ein annähernd gleicher, jedoch dosisunabhängiger Abfall beobachtet werden (67).

Tierexperimentelle Bestimmungen des Kohlendioxidgehaltes liegen weder nach i.v. noch nach oraler Gabe vor.

Aus Untersuchungen von Rudolph und Mitarbeitern mit einem anderen Koronardilatator geht hervor, daß auch nach Placebogabe ein geringer Abfall der arteriellen Kohlendioxidspannung nachzuweisen ist. Daraus wurde gefolgert, daß der Abfall der arteriellen Kohlendioxidkonzentration nicht pharmakonbedingt sein muß (39,113).

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse muß jedoch eine Wirkung von Metrifudil auf den arteriellen Kohlendioxidgehalt angenommen werden, die bei der höheren Dosierung stärker ausge-

prägt ist.
Der Abfall der arteriellen Kohlendioxidkonzentration könnte durch eine vermehrte Bildung von H^+-Jonen und Kohlendioxid im Organismus, entsprechend einer metabolischen Acidose, bedingt sein. Die dabei anfallende Kohlensäure bewirkt eine verstärkte Ventilation, wodurch es, um die Konstanz des Bikarbonat/Kohlensäure-Quotienten und damit des pH zu wahren, zur Erniedrigung des arteriellen Kohlendioxiddruckes kommt (100).
Als mögliche Ursache ist auch eine direkte Stimulierung des Atemzentrums mit einer daraus resultierenden respiratorischen Alkalose in Betracht zu ziehen (108,116).

Schaumann und Kutscha stellen nach i.v. Gabe von 0,1 mg/kg Metrifudil eine deutliche Atemanregung fest, die nicht durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf bedingt ist (118). Allerdings kann aus der Hyperventilation nicht geschlossen werden, ob sie durch direkte Stimulierung oder durch eine pharmakonbedingte metabolische Acidose zustande kommt.

Auch für Adenosin wurde eine ähnliche Beeinflussung der Atmung beschrieben (13,28,133).

Die in den vorliegenden Untersuchungen beobachtete dosisabhängige Abnahme der koronarvenösen Kohlendioxidkonzentration dürfte in erster Linie auf der Steigerung der Myokarddurchblutung beruhen.
Der Abfall der koronarvenös-arteriellen Kohlendioxiddifferenz erreicht aber nicht das Ausmaß der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz. Daraus kann man schließen, daß Metrifudil, i.v. appliziert, zu einer vermehrten myokardialen Abgabe von Kohlendioxid führt.

Diese vermehrte Kohlendioxidfreisetzung spiegelt sich auch im Anstieg des respiratorischen Quotienten wider, der nach

beiden Dosierungen etwas über 1,0 ansteigt.
Dieser Anstieg wird einmal Ausdruck einer vermehrten Kohlenhydrataufnahme und wahrscheinlich auch einer erhöhten Kohlenhydratverbrennung sein (59).
Die Ursache könnte aber auch eine metabolische Acidose der Herzmuskelzelle sein, welche zur Freisetzung von H^+-Jonen und Kohlendioxid aus dem Herzen führt (73,74,75).
Nach Kraupp ist eine gesteigerte Glykolyse zu vermuten, die eine Zunahme der intrazellulären Acidität bewirkt (72,75,76).
Entsprechend dem angegebenen Reaktionsablauf muß es allerdings zu einer CO_2-Fixierung kommen, d.h. für einzelne metabolische Schritte werden C_1-Bausteine benötigt (73). Als Gesamtresultat der Folge metabolischer Schritte würden somit starke Säuren aus dem neutralen Molekül Glucose und der sehr schwachen Säure CO_2 entstehen.

Das individuell recht uneinheitliche Verhalten des myokardialen respiratorischen Quotienten ließe sich demnach auf die Interferenz zwischen Kohlendioxidfreisetzung infolge der metabolischen Acidose und der gleichzeitig notwendigen Kohlendioxidbindung zurückführen.

Andere Untersuchungen am Menschen zeigen ebenfalls eine Zunahme des respiratorischen Quotienten, die bis zur letzten Messung zum Zeitpunkt 15.-18. Minute anhält (58).

Entsprechende Messungen am Tier liegen nicht vor.

Nimmt man an, daß eine metabolische Acidose die Ursache für den Anstieg des respiratorischen Quotienten ist, müßte eine verstärkte Poolbildung saurer Metabolite während dieser Zeit nachweisbar sein.
Eine vermehrte Laktatfreisetzung ist in Untersuchungen am Menschen nur vorübergehend beobachtet worden, so daß die mögliche Acidose wohl nicht auf eine Blockade des aeroben Stoffwechsels zurückzuführen ist (59).

Es kann nicht sicher gesagt werden, ob neben dem „Adenosinmechanismus" nach i.v. verabreichtem Metrifudil eine metabolische Acidose des Myokards zumindest als Teilkomponente der koronardilatierenden Wirkung angesehen werden kann. Dabei wäre infolge der pH-Abhängigkeit der Adenosinwirkung eine gegenseitige Potenzierung beider Komponenten vorstellbar (33,112).

Vereinzelt wird nach i.v. Applikation von Metrifudil über subjektive Mißempfindungen geklagt. Es handelt sich im wesentlichen um die für Adenosin bekannten Effekte.
Die beobachteten Symptome sind relativ flüchtig; nach Abschluß der Untersuchungen werden von keinem der Patienten weitere Beschwerden angegeben.
Sie stehen offensichtlich im Zusammenhang mit den Änderungen des peripheren arteriellen Druckes bzw. der Herzfrequenz und werden nicht direkt durch das Pharmakon ausgelöst. Bei der niedrigen Dosierung kommen sie bei nur wenigen Patienten in abgeschwächter Form vor.

Durch eine zusätzliche Verabreichung von Euphyllin sollte geprüft werden, ob die Wirkungen und eventuell die Nebenwirkungen von Metrifudil entsprechend dem bekannten Antagonismus von Adenosin und Methylxanthin-Derivaten beeinflußt werden (55,90,128).

Obwohl sich bei der geringen Patientenzahl keine sichere Aussage machen läßt, zeigt sich, daß durch zusätzliche i.v. Gabe von 2 mg/kg Euphyllin die koronardilatierende Wirkung, gemessen an der Abnahme der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz, vermindert wird.
Auch ist eine Abschwächung der peripheren Vasodilatation und damit des reflektorisch bedingten positiv chronotropen Effektes von Metrifudil zu erkennen.

Trotz der applizierten Menge von 0,15 mg/kg Metrifudil treten unter gleichzeitiger Gabe von Euphyllin keine Nebenwirkungen auf.

Kutscha und Schaumann finden ebenfalls eine Abschwächung der vasodilatatorischen Wirkung, die aber auf Grund der höheren Euphyllindosis deutlicher ausfällt (82).

Der Mechanismus der gegensätzlichen Wirkung zwischen Adenosin und Euphyllin bzw. den Methyl-Xanthinen wird in der Literatur noch diskutiert.
Man kann jedoch davon ausgehen, daß es sich dabei um keinen funktionellen Antagonismus handelt, da sowohl Euphyllin als auch das Adenosinderivat Metrifudil koronarerweiternd wirkt.
Der spezifische Antagonismus könnte auf der von Davies für den lipolytischen Abbau beschriebenen Entstehungshemmung durch Adenosin bzw. Inaktivierungshemmung des cyclischen A-3,5-MP durch Euphyllin beruhen (27).
Als weitere Möglichkeit wird ein gegensätzlicher Einfluß von Methyl-Xanthin-Derivaten und Adenosin auf den Ca^{++}-Stoffwechsel diskutiert (54,95,128).

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Wirkung von Metrifudil auf den myokardialen Sauerstoff- und Kohlendioxidstoffwechsel wurde im Rahmen diagnostischer Herzkatheterisationen bei insgesamt 45 Patienten mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern nach i.v. Infusion in Dosierungen von 0,1 mg/kg KG und 0,025 mg/kg KG sowie von 0,15 mg/kg KG bei vorheriger Gabe von Euphyllin untersucht.

Während der arterielle Sauerstoffgehalt durch das Arzneimittel keine Veränderungen erfährt, steigt der koronarvenöse Sauerstoffgehalt dosisabhängig an. Nach Infusion von 0,025 mg/kg KG Metrifudil weist die Sauerstoffkonzentration im Koronarsinusblut einen maximalen Anstieg von 5 Vol%, nach 0,1 mg/kg KG von 7 Vol% auf. Die arterio-koronarvenöse Sauerstoffdifferenz und die prozentuale Sauerstoffextraktion zeigen entsprechende Abnahmen. Diese Ergebnisse sind als Folge einer durch das Pharmakon induzierten Steigerung der Myokarddurchblutung anzusehen.
Nach intravenöser Infusion von Metrifudil lassen sich in Abhängigkeit von den verabreichten Dosen 0,025 mg/kg und 0,1 mg/kg Durchblutungssteigerungen von rund 100% bzw. über 150% errechnen. Der durchblutungssteigernde Effekt nach Metrifudil klingt dosisabhängig relativ langsam ab.

Der leichte Blutdruckabfall erklärt sich durch eine Erniedrigung des peripheren Widerstandes infolge einer allgemeinen Vasodilatation, die kompensatorisch zu einer reflektorischen Aktivierung des Sympathikus mit Frequenzanstieg führt.

Die arterielle Kohlendioxidkonzentration zeigt unter

dem Einfluß von i.v. verabreichtem Metrifudil eine geringe, dosisabhängige Abnahmetendenz. Dieser Befund könnte als verstärkte Kohlendioxidabatmung infolge einer vermehrten Freisetzung von H^+-Jonen und Kohlendioxid im Organismus interpretiert werden. Außerdem ist eine respiratorische Alkalose infolge direkter Stimulierung des Atemzentrums zu diskutieren. Der koronarvenöse Kohlendioxidgehalt und damit die koronarvenös-arterielle Kohlendioxiddifferenz sinkt dosisabhängig deutlich ab, wofür in erster Linie die Steigerung der Myokarddurchblutung verantwortlich ist. Die Verringerung der koronarvenös-arteriellen Kohlendioxiddifferenz erreicht jedoch nicht das auf Grund der Abnahme der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz zu erwartende Ausmaß. Daraus resultiert nach beiden Dosierungen ein Anstieg des mittleren RQ auf Werte um 1, der aber nach geringer Dosierung nur kurzfristig beibehalten wird. Dies läßt auf eine Erhöhung der myokardialen Kohlendioxid-Freisetzung schließen, die sowohl auf einer vermehrten Kohlenhydratverbrennung als auch auf der Entstehung einer intrazellulären metabolischen Acidose beruhen könnte. Das im einzelnen uneinheitliche Verhalten des myokardialen RQ dürfte auf einer Interferenz zwischen Kohlendioxidfreisetzung und dem gleichzeitigen Nachholbedarf des Herzmuskels für Kohlendioxid auf Grund vorausgegangener Carboxylierungsprozesse beruhen.

Auf Grund der Ähnlichkeit der Wirkung von Metrifudil und Adenosin wird als Ursache der koronardilatierenden Wirkung ein Angreifen des Pharmakons an Rezeptoren der glatten Muskulatur der Koronargefäße angenommen.

Als Nebenwirkungen des Arzneimittels treten die für Adenosin bekannten Effekte wie Hitzegefühl, leichter Kopfdruck und Kopfschmerz, Druck auf der Brust, Schwindel, Übelkeit u.a. in Abhängigkeit von der Dosis auf. Diese Symptome stehen offensichtlich im Zusammenhang mit dem vorübergehenden Blutdruck-

abfall und können durch Verabreichung der geringen Dosis weitgehend vermieden werden.

Der für Adenosin und Methylxanthin-Derivate bekannte Antagonismus gilt prinzipiell auch für das Adenosinderivat Metrifudil. Die Veränderungen des myokardialen Sauerstoff- und Kohlendioxidstoffwechsels sowie des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz waren nach höherer Dosierung von 0,15 mg/kg KG Metrifudil bei vorheriger Gabe von 2 mg/kg Euphyllin geringer ausgeprägt als nach alleiniger Gabe von 0,1 mg/kg Metrifudil.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Albert, H., Moccetti, T., Senning, A., Lichtlen, P. — Zur Myokarddurchblutung nach rekonstruktiver Koronarchirurgie. Schweiz. Med. Wschr. 100, 1749 (1970)

2. Alella, A. — Arterielle Sauerstoffsättigung und Coronardurchblutung. Pflüg. Arch. 259, 422-435 (1954)

3. Alella, A. — Beziehungen zwischen arterieller Sauerstoffsättigung, Sauerstoffsättigung im Sinus coronarius und Sauerstoffausnutzung im Myokard unter Berücksichtigung von Sauerstoffkapazität und arteriellem Druck. Pflüg. Arch. 259, 436-453 (1954)

4. Alella, A. — Coronardurchblutung und Hypoxie. Pflüg. Arch. 261, 373-384 (1955)

5. Alella, A., Williams, F., Bolene-Williams, C. und Katz, L.N. — Interrelation between cardiac oxygen consumption and coronary blood flow. Amer. J. Physiol. 183, 570 (1955)

6. Baer, H.P. and Drummond, G.I. — Catabolism of Adenine Nucleotides by the isolated perfused rat heart. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127, 33 (1968)

7. Baubkus, H., Dietze, G., Müller-Seydlitz, P., Zeitlmann, F., Gadomski, M. u. Rudolph, W.
Untersuchungen über die pharmakodynamische Beeinflussung des Coronarkreislaufes.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 75, 416-419 (1969)

8. Bauereisen, E.
Herz
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie (Herausgegeben von Wolf D. Keidel), S. 71-99 (1970)

9. Berne, R.M.
Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow.
Amer. J. Physiol. 204, 317 (1963)

10. Bernsmeier, A. u. Rudolph, W.
Koronardurchblutung, Sauerstoffverbrauch und Substratversorgung des menschlichen Herzens.
Forum cardiol. 5/6 (1962)

11. Bernstein, L., Friesinger, G.C., Lichtlen, P.R., Ross, R.S.
The Effect of Nitroglycerin on the Systemic and Coronary Circulation in Man and Dogs.
Circulation 33, 107 (1966)

12. Betzien, G., Papenberg, K., Roos, E.
Über den zeitlichen Ablauf der systolischen Energieabgabe am menschlichen Herzen.
Med. Monatsschrift, Heft 8, 501 (1957)

13. Boettge, K., Jaeger, K.H. u. Mittenzwei, H.
Das Adenylsäuresystem.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 7, 24 (1957)

14. Braunwald, E., J. Ross,Jr., E.H. Sonnenblick
Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. New England J. Med. 277; Little, Brown and Company, Boston 1967

15. Bretschneider, H.J.
Aktuelle Probleme der Koronardurchblutung und des Myokardstoffwechsels. Regensb. Jb. Ärztl. Fortbildung 15, 1-27 (1967)

16. Bretschneider, H.J.
Neue Pharmaka zur Behandlung der Koronarinsuffizienz. Dtsch. med. Wschr. 8, 1649 (1961)

17. Bretschneider, H.J.
O_2-Bedarf und -Versorgung des Herzmuskels. Verh. Dtsch.Ges. Kreisl.forsch. 27, 32-59 (1961)

18. Bretschneider, H.J.
Über den Mechanismus der hypoxischen Koronarerweiterung, in: Probleme der Koronardurchblutung, Bad Oeynh. Gespr. II, 44 (1958)

19. Bretschneider, H.J.
Über die Indikation koronarerweiternder und peripher konstringierender Pharmaka in Abhängigkeit von der hämodynamischen Ausgangslage. Klin. Wschr. 39, 162 (1961)

20. Bretschneider, H.J.
Vergleichende Untersuchungen von Koronar- und Nierendurchblutung unter der Wirkung von Sympathomimetika und Adenosinkörpern. In: Kreislaufmessungen. 4. Freiburger Colloquium 1963, S.104, Verlag Dr. E. Banaschewski, München-Gräfelfing, 1964

21. Bretschneider, H.J. — Zur pharmakologischen Behandlung coronarer Durchblutungsstörungen. Dtsch. med. J. 13, 457 (1962)

22. Bretschneider, H.J., Frank, A., Kanzow, E. u. Bernard, U. — Über den kritischen Wert und die physiol. Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung des venösen Koronarblutes. Pflüg. Arch. 264, 399-423 (1957)

23. Büchner, F. — Die Koronarinsuffizienz in alter und neuer Sicht. Studienreihe Boehringer Mannheim (1970), 16-20

24. Byon, K.Y. u. Fleckenstein, A. — Parallele Beeinflussung von isometrischer Spannungsentwicklung und O_2-Verbrauch isolierter Papillarmuskeln unter dem Einfluß von Ca^{++}-Jonen, Adrenalin, Isoproterenol u. org. Ca^{++}-Antagon. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 312, R8 (1969)

25. Charlier, R. — In: „Antianginal Drugs", pp. 49-51 Handb. der exp. Pharmakologie XXXI Hrsg. von O. Eichler u.a. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1971

26. Cohen,L.S., Eliot, W.C. and R. Gorlin — Measurements of myocardial blood flow using Krypton-85. Am. J. Physiol. 206, 997 (1964)

27. Davies, J.I. — In vitro Regulation of the Lipolysis of Adipose Tissue. Nature, Vol 218, April 27, 1968

28. Davis, D.F., Gropper, A.L. and Schroeder, H.A. Circulatory and Respiratory Effects of Adenosine Triphosphate in Man. Circulation 3, 543-550 (1951)

29. Deuticke, B. u. E. Gerlach Abbau freier Nucleotide in Herz, Skeletmuskel, Gehirn und Leber der Ratte bei Sauerstoffmangel. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 292, 239 (1966)

30. Dietmann, K. persönliche Mitteilung

31. Dietmann, K., Birkenmeier, H. u. Schaumann, W. Hemmung der induzierten Thrombocyten-Aggregation durch Adenosin und Adenosin-Derivate. Arzneim.-Forsch. 20, 1749 (1970)

32. Dwyer, E.M., L. Wiener, J.W. Cox Effects of Beta-Adrenergic Blockade (Propranolol) on Left Ventricular Hemodynamics and the Electrocardiogram during Exercise-Induced Angina Pectoris. Circulation 38, 250 (1968)

33. Eberlein, H.J. Koronardurchblutung und Sauerstoffversorgung des Herzens unter verschiedenen CO_2-Spannungen und Anästhetika. Arch. f. Kreisl.-Forsch. 50, 18 (1966)

34. Eckenhoff, J.E., Hafkenschiel, J.H. u. Landmesser, C.M. The coronary circulation in the dog. Amer. J. Physiol. 148, 582 (1947)

35. Effler, D.B., Groves, L.K., Suarez, E.L. and R.G. Favaloro Direct coronary artery surgery with endarterotomy and patch-graft reconstruction. J. Thorac. Cardiov. Surg. 53, 93 (1967)

36. Emmrich, J. u. Stein, H. — Über den Einfluß blutiger Untersuchungsmethoden auf das Herzminutenvolumen. Z. Kreislaufforsch. 47, 326 (1958)

37. Euler, U.S.von — Ausscheidungsmuster von Katecholaminen während verschiedener physiologischer und pathophysiologischer Zustände. In: K. Fellinger, Funktionsabläufe unter emotionellen Belastungen. (Basel 1964)

38. Feinberg, H. and L.N. Katz — Effect of catecholamines, l-epinephrine and l-norepinephrine on coronary flow and oxygen metabolism of the myocardium. Amer. J. Physiol. 193, 151 (1958)

39. Felixberger, — Inaugural-Dissertation

40. Fröhlich, E.D. — Local effect of adenosine mono-, di-, and triphosphate on vessel resistance. Am. J. Physiol. 204, 28 (1963)

41. Ganong, W.F. — Herz-Minuten-Volumen Med. Physiologie (Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiol. des Menschen), dt. Ausgabe 1971, 529-530

42. Ganong, W.F. — Koronarkreislauf Med. Physiologie (Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiol. des Menschen), dt. Ausgabe 1971, 578-579

43. Gauer, O.H.
Das Herz
Physiol. des Menschen, Bd. 3
(Herausg. v. Gauer, Kramer, Jung),
Urban & Schwarzenberg 1972, S.102

44. Gerlach, E. u.
Deuticke, B.
Bildung u. Bedeutung von Adenosin
in dem durch Sauerstoffmangel ge-
schädigten Herzmuskel unter dem
Einfluß von Persantin.
Arzneim.-Forsch. 13, 48-50 (1963)

45. Gerlach, E. u.
Deuticke, B.
Biochemische Aspekte der Adenosin-
bedingten Koronardilatation.
In: Kreislaufmessungen. 4. Frei-
burger Colloquium 1963, S.126,
Verlag Dr. E. Banaschewski, München-
Gräfelfing, 1964.

46. Gerlach, E.,
Deuticke, B. u.
R.H. Dreisbach
Der Nucleotid-Abbau im Herzmuskel
bei Sauerstoffmangel und seine
mögliche Bedeutung für die Coronar-
durchblutung.
Naturwissenschaften 6, 228 (1963)

47. Giese, W. u.
Müller-Mohnssen, H.
Probleme der Koronardurchblutung.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

48. Gorlin, R.,
Brachfeld, N.,
MacLeod, C., P. Bopp
Effect of Nitroglycerin on the
Coronary Circulation in Patients
with Coronary Artery Disease or
increased Left Ventricular Work.
Circulation 19, 705 (1959)

49. Granata, L.,
Olsson, R.A., Huvos, A.
a. Gregg, D.E.
Coronary Inflow and Oxygen Usage
following Cardiac Sympathetic
Nerve Stimulation in Unanesthetized
Dogs.
Circulation Res. 16, 114-120 (1965)

50. Green, H.D. u. Wegria, R.
Effects of asphyxia, anoxia and myocardial ischemia on coronary blood flow.
Amer. J. Physiol. 135, 271 (1942)

51. Gregg, D.E.
Physiology of the Coronary Circulation.
Circulation 27, 1128-1137 (1963)

52. Gregg, D.E.
The Coronary Circulation in the Unanesthetized Dog.
Int. Symp. on the Coronary Circulation and Energetics of the Myocardium, Milan 1966, p.54
Karger, Basel/New York 1967.

53. Gregg, D.E., L.C. Fisher
Blood supply to the heart.
Handbook of Physiology, Section 2, Circulation II, 1517 (1963)
Washington: American Physiological Society 1963.

54. Gubareff, T.de and W. Sleator
Effects of Caffeine on Mammalian Atrial Muscle and its Interaction with Adenosine and Calcium.
J. Pharmac. exp. Ther. 148, 202 (1965)

55. Guthrie, J.R. and W.G. Nayler
Interaction between caffeine and adenosine on calcium exchangeability in mammalian atria.
Arch. int. Pharmacodyn. 170, 249 (1967)

56. Hamer, J., E. Sowton
Effects of Propranolol on Exercise Tolerance in Angina Pectoris.
Amer. J. Cardiol. 18, 354 (1966)

57. Hamer, J., T. Grandjean, L. Melendez, G.E. Sowton — Effect of Propranolol (Inderal) on Exercise Tolerance in Angina Pectoris. Brit. Heart J. 28, 414 (1966)

58. Hammerschmidt, D. — Inaugural-Dissertation (1974)

59. Harms, P. — Inaugural-Dissertation (1974)

60. Hauch, H.J., Danneel, K.Th. — Vergleichende Bestimmung des Herzminutenvolumens zwischen der direkten Fickschen Methode und der physikal. Methode nach Broemser & Ranke. Klin. Wschr. 32, 687 (1954)

61. Hegemann, G., F. Gall, K. Bachmann, M. Kaltenbach — Direkte Rekonstruktion bei Koronarsklerose durch aorto-koronaren Venen-Bypass. Dtsch. Med. Wschr. 95, 662 (1970)

62. Hill, J.D., W.J. Kerth, J.J. Kelly, A. Selzer, W. Armstrong, R.W. Popper, M.F. Langston, K.E. Cohn — Emergency Aortocoronary Bypass for Impending or Extending Myocardial Infarction. Circulation 43/44, Suppl. I, 105 (1971)

63. Hilton, R. and F. Eichholtz — The influence of chemical factors on the coronary circulation. J. Physiol. 59, 413 (1925)

64. Hirche, H.J. — Die Wirkung von Isoproterenol, Adrenalin, Noradrenalin und Adenosin auf die Durchblutung und den O_2-Verbrauch des Herzmuskels vor und nach Blockierung der ß-Rezeptoren. Pflüg. Arch. 288, 162-185 (1966)

65. Hockerts, Th. und S. Nägele — Normale und pathologische Physiologie des Coronarkreislaufes. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 69, 522 (1963)

66. Holldack, K., D. Wolf — Herzschall-Fibel, Thieme-Verlag Stuttgart 1967.

67. Huppertz, H.-J. — Inaugural-Dissertation (1974)

68. Imai, S., A.L. Riley, R.M. Berne — Effect of Ischemia on Adenine Nucleotides in Cardiac and Skeletal Muscle. Circulation Res. 15, 443 (1964)

69. Koch, K. — persönliche Mitteilung

70. Kraupp, O. — Die Pharmakotherapie der Mangeldurchblutungszustände des Myokards. Wien. Ztschr. f. Inn. Med. 46, 389 (1965)

71. Kraupp, O. — Zum Wirkungsmechanismus der Koronardilatation. Naunyn-Schm. Arch. Pharm. exp. Path., 263, 144-155 (1969)

72. Kraupp, O., Grossmann, W., Stühlinger, W., Raberger, G. — Die Wirkung von Hexobendin auf die arterielle und koronarvenöse CO_2-Spannung und Wasserstoffionenkonzentration am Hund. Arzneim.-Forsch. 18, 1067 (1968)

73. Kraupp, O., Noll, G., Raberger, G. u. Stühlinger, W. — The effects of hexobendine on cerebral blood flow and metabolism. Arzneim.-Forsch. 19, 1691 (1969)

74. Kraupp, O. u. Wolner, E. Die Wirkung von Hexobendin auf den Sauerstoffverbrauch und den Substratstoffwechsel des Herzmuskels. Naunyn-Schm. Arch. exp. Pharm. Path. 253, 57 (1966)

75. Kraupp, O., Wolner, E., Adler-Kastner, L., Chirikdjian, J.J., Ploszczanski, B. u. Tuisl, E. Die Wirkung von Hexobendin auf Sauerstoffverbrauch, Energetik und Substratstoffwechsel des Herzens. Arzneim.-Forsch. 16, 692 (1966)

76. Kraupp, O., Wolner, E., Adler-Kastner, L., Ploszczanski, B. u. Tuisl, E. Die Wirkung von N,N'-Dimethyl-N,N'-bis-(3-(3',4',5'-trimethoxybenzoxy)-propyl)-äthylendiamindihydrochlorid auf den Herzstoffwechsel. Arzneim.-Forsch. 15, 1187 (1965)

77. Krayenbühl, H.P. Die Dynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels. S. Karger, Basel, New York 1969

78. Kreuzer, H., W. Schoeppe Zur Entstehung der Differenz zwischen systolischem Myokard- und Ventrikeldruck. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 278, 199 (1963)

79. Kühns, K. Über die Beziehung der „mechanischen Systole" (Q-2 Herzton) und der „elektrischen Systole" (Q-T) zur Herzfrequen Klin. Wschr. 30, 695 (1952)

80. Kühns, K. Untersuchungen über die mechanische und elektrische Systolendauer. Cardiologia 23, 305 (1953)

81. Kukovetz, W.R., G. Pöch — Pharmakologische Grundlagen der Koronartherapie. Therapie der koronaren Herzkrankheit; Hrsg. v. H. Hochrein, W.R. Kukovetz; Verlag Gerhard Witzstrock GmbH, S.3-15 (1972)

82. Kutscha, W., Schaumann, E. — persönliche Mitteilung

83. Kutscher, W. u. Sarreither, W. — Ein Beitrag zur Physiologie der Adenylsäure. Klin. Wschr. 26, 698 (1948)

84. Laszt, L., A. Müller — Der myokardiale Druck. Helv. Physiol. Acta 16, 88 (1958)

85. Lepeschkin, E. — Modern Electrocardiography. Williams & Wilkins, Baltimore 1951

86. Lichtlen, P. — Zur Therapie der Angina Pectoris in heutiger Sicht. Ztschr. Kreislaufforsch. Bd. 61, Heft 3, S.193-223 (1972)

87. Lichtlen, P., H. Albert, M. Spiegel — Zur Wirkung der Beta-Rezeptoren-Blockade bei Koronarinsuffizienz. Ztschr. Kreislaufforsch. 59, 207 (1970)

88. Lochner, W. — Zum Mechanismus der Koronardilatation. In: Kreislaufmessungen. 4. Freiburger Colloquium 1963, S.133 Verlag Dr. E. Banaschewski, München-Gräfelfing, 1964.

89. Lochner, W., Mercker, H., Schürmeyer, E.
Die Wirkung von Adrenalin, Noradrenalin, Acetylcholin und Vagusreizung auf die Sauerstoffsättigung des Blutes im Sinus coronarius, untersucht mit fortlaufender photometrischer Methode.
Naunyn-Schm. Arch. exp. Path. Pharm., 227, 360 (1956)

90. McNay, J.L.
Antagonism of cardiovascular effects of Adenosine by Caffeine.
Fed. Proc. 24, Part I (1965), 612

91. Meesmann, W. u. G.W. Bachmann
Pharmakodynamisch induzierte Entwicklung von Koronar-Kollateralen in Abhängigkeit von der Dosis.
Arzneim.-Forsch. 16, 501 (1966)

92. Mercker, H., Lochner, W., Bretschneider, H.J.
Die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels.
Dtsch. Med. Wschr. 83, 17,61,102 (1958)

93. Merrill, E.W.
Rheology of blood.
Physiol. Rev. 49, 863 (1969)

94. Molnar, F.I.
Local effects of various anions and H^+ on dog limb and coronary vascular resistance.
Am. J. Physiol. 203, 125 (1962)

95. Nayler, W.G., J.R. Hasker
Effect of caffeine on calcium in subcellular fractions of cardiac muscle.
Am. J. Physiol. 211(4), 950-954 (1966)

96. Parker, J.O., DiGiorgi, S., West, R.O.
A Hemodynamic Study of Acute Coronary Insufficienty Precipitated by Exercise.
Am. J. Cardiol. 17, 470 (1966)

97. Parker, J.O., West, R.O., S. DiGiorgi — Hemodynamic Effects of Propranolol Coronary Heart Disease. Am. J. Cardiol. 21, 11 (1968)

98. Pekkarinen, A., Castren, O., Iisalo, E., Koivusalo, M., Laikinen, A., Simola, P.E., Thomasson, B. — The emotional effect of matriculation examinations on the excretion of adrenaline, noradrenaline, 17-hydroxycorticosteroids into the urine and the contents of 17-hydroxycorticosteroids in the plasma. In: Biochem., Pharmacol. and Physiol. (London 1961)

99. Peters, J.P., van Slyke, D.D. — Quantitative clinical chemistry Vol. III (Methods), S.164 (1932)

100. Piiper, J. — Säure-Basen-Gleichgewicht und seine Störungen. Physiol. des Menschen, Bd. 6 (Hrsg. v. Gauer, Kramer, Jung), Urban & Schwarzenberg 1972, S.151

101. Prandtl, L., K. Oswatitsch, K. Wieghardt — Führer durch die Strömungslehre. Vieweg, Braunschweig 1969

102. Richman, H.G., L. Wyborny — Adenine nucleotide degradation in the rabbit heart. Am. J. Physiol. 207, 1138 (1964)

103. Ross, R.S. — Measurement of myocardial blood flow in animals and man by selectiv injection of radioactive inert gas into the coronary arteries. Circ. Res. 15, 28 (1964)

104. Rubio, R., Berne, R.M. — Release of Adenosine by the Normal Myocardium in Dogs and its Relationship to the Regulation of Coronary Resistance. Circ. Res. 25, 407-415 (1969)

105. Rudolph, W. — Le rôle des coronaro-dilateurs dans le traitment de la maladie coronarienne. Ann. Cardiol. Angiol. 20, 79 (1971)

106. Rudolph, W. — Neue Gesichtspunkte zur Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung unter besonderer Berücksichtigung der Indikationsstellung für koronarchirurgische Eingriffe. In: Aktuelle therapeutische und diagnostische Probleme bei internen Erkrankungen. Schriftenreihe der Bayer. Landesärztekammer, Bd. 17 (1969)

107. Rudolph, W., O. Abel, G. Dietze u. E. Brand — Pharmakodynamische und chirurgische Behandlungsmöglichkeiten der koronaren Herzerkrankung. Allg. Ther. 8, 382 (1968)

108. Rudolph, W., Bernsmeier, A., Henselmann, L. u.a. — Die Wirkung von 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4)-pyrimidin (Persantin) auf die Koronardurchblutung, die Sauerstoffextraktion und die Substratextraktion des menschlichen Herzens. Klin. Wschr. 42, 667 (1964)

109. Rudolph, W., Diezel, R., Sebening, F., Dietze, G. — Der Einfluß von Adrenalin auf den Stoffwechsel des menschlichen Herzens. Ärztl. Forschg. Jg. 22, Heft 3, S. 82-102

110. Rudolph, W., Kriener, J., Meister, W. Der Einfluß von oral verabreichtem Iproveratril (Verapamil) auf Coronardurchblutung, O_2-Verbrauch und CO_2-Bildung des menschlichen Herzens. Arzneim.-Forsch. 21, 462 (1971)

111. Rudolph, W., Kriener, J., Meister, W. Die Wirkung von Verapamil auf Koronardurchblutung, Sauerstoffutilisation und Kohlendioxidproduktion des menschl. Herzens. Klin. Wschr. 49, 982 (1971)

112. Rudolph, W., Marko, I., Baubkus, H., Müller-Seydlitz, P., Gadomski, M., Posse, P., Gulde, M., Jetschgo, G. Koronardurchblutung und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter dem Einfluß von Hexobendin. Arzneim.-Forsch. 20, 637 (1970)

113. Rudolph, W., Marko, I. Arterielle und koronarvenöse Kohlendioxidkonzentration sowie respiratorischer Quotient des menschl. Herzens unter dem Einfluß von Hexobendin. Arzneim.-Forsch. 20, 1054 (1970)

114. Rudolph, W., Mayer, L. Performance and results of myocardial blood flow measurements using radioactive noble gases. J. Nucl. Biol. Med. 16, 248 (1972)

115. Rudolph, W., Meister, W., Kriener, J. Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe des menschl. Herzens unter dem Einfluß von Iproveratril (Verapamil). Arzneim.-Forsch. 21, 458-462 (1971)

116. Rudolph, W., Meixner, L., Künzig, H.J.
Pharmakodynamische Beeinflussung von Coronardurchblutung und Stoffwechsel des menschl. Herzens.
Klin. Wschr. 45, 333 (1967)

117. Schaper, W.K.A., Xhonneux, R. and A.H.M. Jagenau
Stimulation of the coronary collateral circulation by lidoflazine (R 7904).
Naunyn-Schm. Arch. exp. Pharm. Path. 252, 1 (1965)

118. Schaumann, E., Kutscha, W.
Klinisch-pharmakologische Untersuchunge mit einem neuen peroral wirksamen Adenosinderivat.
Arzneim.-Forsch. 22, Nr. 4, 783 (1972)

119. Scheler, F., Bretschneider, J. u. Kochsiek, K.
Exper. Untersuchungen über die Bedeutung der hämodynamischen Ausgangslage für die Indikation coronarerweiternder oder peripher konstringierender Pharmaka.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 26, 254 (1960)

120. Schimmler, W.
Interarterielle Anastomosen im Koronarkreislauf und ihre prophylaktische Bedeutung.
Münch. Med. Wschr. 107, 1748 (1965)

121. Schlepper, M., Witzleb, E.
Über die Korrelation von O_2-Angebot und O_2-Verbrauch am Warmblüterherzen.
Verh. Dtsch. Ges. F. Kreislauff. 27, 223 (1961)

122. Schmid, E., Bachmann, K., Schmerwitz, J. Über die sympathico-adrenale Reaktion bei der Herzsondierung. Ztschr. f. Kreislauff. 54, 6, 521 (1965)

123. Schmidt, H.D. u. J. Schmier Erhöhte Toleranz gegen Coronarverschluß durch ein pharmakologisch vermehrtes Gefäßnetz. Arzneim.-Forsch. 16, 1058 (1966)

124. Schmitt, G., Junge-Hülsing, G., Wagner, H., und W.H. Hauss Pharmakodynamisch durch Hexobendin induzierte Koronarkollateralen in Abhängigkeit von Dosis und Behandlungszeit. Arzneim.-Forsch. 17, 1500 (1967)

125. Schmitt, G., Koche, H. Über die hypoxämische Koronarerweiterung. Ztschr. f. Kreislauff., Bd. 53, Heft 8, S.799-803

126. Schnaar, R.L. and Sparks, H.V. Response of large and small coronary arteries to nitroglycerin, $NaNO_2$ and adenosine. Am. J. Physiol. 1, 223-228 (July 1972)

127. Schütz, E. Über den Einfluß des intraventrikulären systolischen Druckes auf die Koronardurchblutung. Ztschr. Kreislauff. 45, 708 (1956)

128. Scriabine, A. and S. Bellet Effect of Caffeine on Adenosine-Induced Heart Block in Guinea-Pigs. Experientia 23/8, 648 (1967)

129. Senning, A.
Die chirurgische Behandlung der Angina Pectoris.
Dtsch. Med. Wschr. 91, 641 (1966)

130. Sheldon, W.C., Favaloro, R.G., Sones, F.M., Effler, D.B.
Reconstructive Coronary Artery Surgery (Venous Autograft Technique).
J. Amer. Med. Assoc. 213, 78 (1970)

131. Sonnenblick, E.H.
Implications of muscle mechanics in the heart.
Fed. Proc. 21, 975 (1962)

132. Sonnenblick, E.H., Ross, J. and Braunwald, E.
Oxygen consumption of the heart. Newer concepts of its multifactoral determination.
Am. J. Cardiol. 22, 328 (1968)

133. Stoner, H.B. and Green, H.N.
Adenosin compounds and phosphates in the blood of shocked rabbits.
J. Path. and Bact. 56, 343 (1944)

134. Schwarzkopf, H.J. u.a.
Die Beeinflussung der koronarvenösen Sauerstoffsättigung des Menschen durch koronarwirksame Pharmaka bei verschiedenen konstant gehaltenen Herzfrequenzen.
Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislauff. 38, 358 (1972)

135. Thorp, R.H. and Cobbin, L.B.
A Study of the Cardiovascular Actions of 2-Chloroadenosine.
Arch. int. Pharmakodyn. ther. 118, 95 (1959)

136. van Slyke, D.D., Neill, J.M.
Determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement.
J. Biol. Chem. 61, 523 (1924)

137. Vineberg, A.
Revascularisation of the right and left coronary arterial systems: Internal mammary artery implantation, epicardiectomy and free omental graft operation.
Am. J. Cardiol. 19, 344 (1967)

138. Wezler, K. und Sinn, W.
Das Strömungsgesetz des Blutkreislaufes.
Arzneim.-Forsch. 3. Beiheft (1953)

139. Whitmore, R.L.
Rheology of blood.
Pergamon Press, 1968

140. Wiggers, C.J.
The interplay of coronary vascular resistance and myocardial compression in regulating coronary flow.
Circ. Res. 2, 271 (1954)

141. Winbury, M.M., Burton, B.H., Hefner, M.A.
Effect of nitrates and other coronary dilatators on large and small coronary vessels: an hypothesis for the mechanism of action of nitrates.
J. Pharmacol. exp. Ther. 168, 70-95, (1969)

LEBENSLAUF

Am 23. März 1948 wurde ich, Walter Kafka, als Sohn des Lehrers Nikolaus Kafka und seiner Gattin, Frau Maria Kafka, geb. Hoffmann, in Ried geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Amtzell und des "Neuen Gymnasiums" in Ravensburg legte ich im Juli 1967 die Reifeprüfung ab.

Von Januar 1968 bis Juni 1969 leistete ich meinen Wehrdienst ab.

Das Studium der Medizin erfolgte an der Ludwig-Maximilians-Universität München.